

Клинические рекомендации

# Неонатальный холестаз

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: P59.1, P59.2, P58.2, P58.4

Возрастная группа: Дети

Год утверждения: **2025**

Разработчик клинической рекомендации:

- Общероссийская общественная организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов» (РОН)
- Ассоциация специалистов в области перинатальной медицины, оказания помощи беременной женщине и плоду, новорожденному и ребенку в возрасте до 3-х лет (АСПМ+)

УТВЕРЖДАЮ

Председатель Совета Российского общества  
неонатологов, д.м.н., заведующий отделением  
реанимации и интенсивной терапии им.  
профессора А.Г. Антонова Института  
неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП  
им. академика В.И. Кулакова» Минздрава  
России



О.В. Ионов

Дата

УТВЕРЖДАЮ

Президент Ассоциации специалистов  
в области перинатальной медицины,  
оказания помощи беременной женщине и  
плоду, новорожденному и ребенку в  
возрасте до 3-х лет (АСПМ+), д.м.н.,  
академик РАН, заведующий отделом  
Педиатрии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ имени  
Дмитрия Рогачева» Минздрава России



Н.Н. Володин

Дата

## Оглавление

Оглавление .....	2
Список сокращений.....	4
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	6
1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	6
1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	6
1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) .....	13
1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем .....	14
1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	14
1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).....	14
2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.....	17
2.1 Жалобы и анамнез.....	17
2.2 Физикальное обследование .....	18
2.3 Лабораторные диагностические исследования .....	18
2.4 Инструментальные диагностические исследования.....	24
2.5 Иные диагностические исследования .....	26
3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения .....	27
3.1 Консервативное лечение .....	27
3.2 Хирургическое лечение .....	30
3.3 Иное лечение .....	31
4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов.....	31

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики .....	31
6. Организация оказания медицинской помощи .....	32
7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния).....	33
Критерии оценки качества медицинской помощи .....	33
Список литературы.....	35
Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций.....	42
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	45
Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата.....	49
Приложение А3.1 Связанные документы .....	49
Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....	50
Приложение В. Информация для пациента .....	51
Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях .....	53

## **Список сокращений**

АЛТ – АЛанинаминоТрансфераза  
АСТ – АСпартатаминоТрансфераза  
АЧТВ - Активированное Частичное Тромбопластиновое Время  
БА - Билиарная Атрезия  
ГГТ -  $\gamma$ -ГлутамилТрансфераза  
ЖК – Желчные Кислоты  
МНО - Международное Нормализованное Отношение  
ПНЖК - ПолиНенасыщенные Жирные Кислоты  
ПСВХ - Прогрессирующий Семейный Внутрпеченочный Холестаз  
ПТИ - Протромбиновый Индекс  
СА – Синдром Алажилля  
СЦТ – СреднеЦепочечные Триглицериды  
ТП –Трансплантация Печени  
ЩФ – Щелочная Фосфатаза  
ИФА – иммуноферментный анализ  
УЗИ – ультразвуковое исследование

## Термины и определения

**Синдром холестаза** – уменьшение или полное прекращение оттока желчи вследствие нарушения ее образования и/или экскреции, приводящее к повышению компонентов желчи в крови и их дефициту в кишечнике.

**Синдром цитолиза** – повышение уровня трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы) в сыворотке крови, связанное с нарушением целостности мембран гепатоцитов.

**Печеночно-клеточная недостаточность** – нарушение функции печени, проявляющееся снижением альбумина, фибриногена, холинэстеразы, холестерина, глюкозы, протромбинового индекса или удлинением протромбинового времени, увеличением международного нормализованного отношения.

**Задний эмбриотоксон (или эмбриотаксон)** – врожденное помутнение периферических отделов роговицы в виде кольца молочно-белого цвета, отделенного от лимба узкой полоской прозрачной ткани.

**Бабочковидный позвонок** - сагиттальный дефект тела позвонка, обусловленный нарушением слияния двух латеральных центров хондрификации в процессе эмбриогенеза (на рентгенограмме позвонок имеет вид «летающей бабочки»).

**Фиброз печени** – избыточное разрастание соединительной ткани в портальных трактах с формированием септ.

**Цирроз печени** — структурная перестройка ткани печени с образованием узлов-регенератов и нарушением кровообращения в них.

**Портальная гипертензия** – стойкое повышение давления в бассейне воротной вены, вызванное нарушением кровотока различного происхождения и локализацией в портальных сосудах, печеночных венах и нижней полую вене.

**Гипоплазия внутрипеченочных желчных протоков** - уменьшение количества и/или размера междольковых желчных протоков.

## **1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)**

### **1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Неонатальный холестаз — нарушение экскреторной функции гепатобилиарной системы в периоде новорождённости, приводящее к повышению компонентов желчи в крови и их дефициту в кишечнике [1–3].

Синонимы: гипербилирубинемия новорождённых, обусловленная нарушением экскреции билирубина; прямая гипербилирубинемия новорождённых; синдром сгущения желчи.

### **1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Морфофункциональные особенности печени и желчных протоков у новорожденных детей характеризуются высоким уровнем синтеза желчных кислот и незрелостью их печеночно-кишечной циркуляции, предрасполагают к нарушению оттока желчи. У новорожденных детей отмечается несоответствие между повышенной продукцией билирубина, желчных кислот и других компонентов желчи и ограниченной способностью к их выведению из организма. В норме на 4-7 сутки жизни образуется намного больше желчных кислот, чем у взрослых. Желчные кислоты новорожденных называются «атипичными» в связи с наличием на их поверхности дополнительных гидроксильных групп, уменьшающих индекс их токсичности, и вместе с тем значительно снижающих их холекинетическую активность. Относительная незрелость ферментных систем печени, обеспечивающих захват компонентов желчи из крови, их внутриклеточный транспорт и экскрецию во внутрипеченочную желчную систему, повышенная проницаемость межклеточных соединений, низкая экскреторная активность по желчевыводящей системе и повышенная реабсорбция компонентов желчи в кишечнике способствуют медленному выведению желчи и повышенному содержанию желчных кислот и других компонентов желчи в крови. Это проявляется у новорожденных детей относительным увеличением размеров печени (до 2 см ниже реберной дуги), повышением прямой фракции билирубина до 15-20% от уровня общего, более высоким содержанием в крови ферментов – ЩФ, ГГТ и желчных кислот и может рассматриваться в этот период как пограничное состояние - физиологический холестаз новорожденных. Полное становление механизмов образования

желчи и ее печеночно-кишечной циркуляции заканчивается после месячного возраста, достигая уровня взрослого к 3-6 месяцам жизни [4–6].

Причиной неонатального холестаза может быть:

- Внепечёночная перинатальная патология
- Заболевания печени и желчевыводящих протоков

Основные заболевания, проявляющиеся неонатальным холестазом представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Заболевания печени и желчных протоков, проявляющиеся синдромом холестаза у новорожденных детей.

<ol style="list-style-type: none"><li>1. Неонатальный холестаз, обусловленный внепечёночной перинатальной патологией</li><li>2. Заболевания с преимущественным поражением внепеченочных желчных протоков:<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Билиарная атрезия</li><li>▪ Киста общего желчного протока</li><li>▪ Желчные пробки и/или камни общего желчного протока.</li><li>▪ Сдавление общего желчного протока.</li></ul></li><li>3. Неонатальный гепатит:<ul style="list-style-type: none"><li>• Инфекционные заболевания (вирусные, бактериальные, вызванные простейшими)</li><li>• Токсическое поражение печени</li></ul></li><li>4. Заболевания с преимущественным поражением внутрипеченочных желчных протоков:<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Синдром Алажилля</li><li>▪ Несиндромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков</li><li>▪ Перинатальный склерозирующий холангит</li><li>▪ Полное парентеральное питание</li></ul></li><li>5. Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз</li><li>6. Хромосомные нарушения (трисомия 13, 17 или 18 хромосом)</li><li>7. Метаболические нарушения:<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Нарушение синтеза желчных кислот, связанное дефицитом фермента</li><li>▪ Дефицит <math>\alpha</math>-1-антитрипсина</li><li>▪ Галактоземия</li><li>▪ Тирозинемия</li><li>▪ Неонатальный гемохроматоз</li><li>▪ Цитрулинемия 2 типа</li><li>▪ Болезнь Вольмана</li><li>▪ Болезнь Ниманна-Пика тип С</li><li>▪ Митохондриальные болезни</li><li>▪ Муковисцидоз</li><li>▪ Болезнь Дубина –Джонсона, Ротора</li><li>▪ Артрогрипоз</li><li>▪ Пероксисомальные нарушения (синдром Цельвейгера и др.)</li></ul></li><li>8. Эндокринные нарушения<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Гипопитуитаризм</li><li>▪ Гипотиреоз</li></ul></li><li>9. Рецидивирующий доброкачественный внутрипеченочный холестаз</li></ol>
--

В соответствующих действующих клинических рекомендациях подробно описаны такие заболевания как Галактоземия [7], Тирозинемия [8], Болезнь Ниманна-Пика тип С [9], Муковисцидоз [10] и Гипотиреоз [11].

Причинами синдрома холестаза в неонатальном периоде могут быть как транзиторные состояния, связанные с тяжелой перинатальной патологией и инфекции, проявляющиеся гепатитом, так и ряд врожденных заболеваний печени вследствие аномалий развития желчевыводящей системы, нарушения синтеза и/или транспорта компонентов желчи и метаболические заболевания. Некоторые заболевания, наиболее часто встречающиеся и/или имеющие эффективные методы лечения, представлены ниже.

1. Неонатальный холестаз, обусловленный внепечёночной перинатальной патологией — нарушение экскреторной функции гепатобилиарной системы, вызванное совокупностью патологических и ятрогенных факторов перинатального периода, а также морфофункциональной незрелостью печени. В структуре внепечёночных причин формирования неонатального холестаза ведущее место занимают состояния, сопровождающиеся развитием гипоксии или ишемии гепатобилиарной системы, гипоперфузией желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), стойкой гипогликемией метаболическим ацидозом и застойной сердечно-сосудистой недостаточностью. Нарушение экскреторной функции гепатобилиарной системы может быть обусловлено повышенным содержанием билирубина при ГБН, вследствие значительного изменения коллоидных свойств желчи, повышением её вязкости, а в ряде случаев вследствие непосредственного токсического действия билирубина на мембраны гепатоцитов и митохондрии клеток. Важное место занимают системные и локализованные бактериальные инфекции, запускающие синтез и экскрецию сложного каскада медиаторов воспаления купферовскими клетками, а также гепатоцитами и эндотелиальными клетками синусоидов, оказывающих непосредственное влияние на образование и экскрецию жёлчи. Лечебные мероприятия, проводимые новорождённым в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии новорождённых (ОРИТН), включают потенциально гепатотоксичные лекарственные средства, средства для парентерального питания (ПП). Они также способствуют нарушению функционального состояния гепатобилиарной системы. Развитие холестаза чаще отмечают у недоношенных новорождённых при одновременном действии нескольких патологических и ятрогенных факторов на функцию печени и состояние жёлчных протоков. В основе этих изменений лежат различные деструктивные изменения желчевыводящих протоков, нарушения проницаемости мембран гепатоцитов и межклеточных соединений (в большинстве случаев обратимые). Формирование

неонатального холестаза на фоне внепечёночной перинатальной патологии характерно для периода новорождённости, так как именно в этом возрасте существует морфофункциональная незрелость гепатобилиарной системы — результат сочетанного действия патологических и ятрогенных факторов [1,4,12–14].

## 2. Заболевания печени и желчевыводящих протоков

В зависимости от уровня поражения гепатобилиарной системы принято выделять болезни, проявляющиеся внепечёчным и внутripечёчным холестазом.

Причинами внепечёчного холестаза у новорождённых могут быть:

- Билиарная атрезия (БА).
- Киста общего желчного протока.
- «Желчные пробки» или камни желчного протока.
- Сдавление общего желчного протока.

2.1 Билиарная атрезия (БА) — прогрессирующая облитерация внепечёчных желчных протоков, начинающаяся в период внутриутробного развития, с постепенным вовлечением в процесс внутripечёчной желчной системы и формированием билиарного цирроза. В настоящее время этиология не ясна. Обсуждают теорию порока развития, вирусную, генетическую и другие. Отсутствие проходимости жёлчных путей приводит к накоплению компонентов желчи в гепатобилиарной системе и повышенному их поступлению в кровь. Желчь не поступает в кишечник и, как следствие, нарушаются процессы переваривания и всасывания жиров и жирорастворимых витаминов. Определённую роль в патогенезе БА играет иммунная система. При проведении цитохимического исследования биоптата печени выявляют клеточные маркёры воспаления, и, в том числе, CD14-положительные макрофаги, запускающие выработку каскада иммунологических реакций. Экспрессия внутриклеточных адгезивных молекул I типа способствует формированию лейкоцитарных антигенов-вокруг жёлчных протоков, что в свою очередь запускает цитотоксическую «лимфоцитарную атаку». Процесс воспаления эпителиальных клеток жёлчных протоков сопровождается активной выработкой ростового фактора, стимулирующего транскрипцию коллагена I типа, лежащего в основе перидуктального фиброза. Выделяют четыре типа заболевания: I тип (3%) — атрезия только общего жёлчного протока; II тип (6%) — киста в воротах печени, соединённая с внутripечёчными жёлчными протоками; III тип (19%) — атрезия левого и правого печёчных протоков, жёлчный пузырь, пузырный и общий жёлчный протоки проходимы; IV тип (72%) — атрезия всей внепечёчной системы [15,16].

2.2 Киста общего желчного протока — врождённое расширение желчного протока, которое в 2–5% случаев вызывает полное нарушение проходимости желчевыводящих протоков и может быть причиной внепечёночного холестаза. Первичные кисты общего желчного протока обусловлены изначальным истончением или отсутствием мышечной стенки и замещением её соединительной тканью. Вторичные — пороком развития, формирующимся в период обратного развития солидной стадии эмбриогенеза (в период 3–7 нед.). Возникающие при этом перегибы, стенозы или клапаны конечного отдела общего желчного протока приводят к его расширению, истончению стенки. Характерны изолированные расширения только общего желчного протока без вовлечения в процесс пузырного протока и стенки желчного пузыря. Возможно также аномальное соединение кисты с панкреатическим протоком; считается, что заброс панкреатических ферментов в общий желчный проток способствует развитию кисты. При сочетании кисты общего желчного протока с нарушением проходимости желчной системы патогенез не отличается от такового при БА. В остальных случаях застой желчи в расширенном желчном протоке приводит к изменению её коллоидных свойств, повышенной вязкости и неполному оттоку желчи. Длительное сохранение желчи в протоках предрасполагает к инфекционным осложнениям с развитием холангита.

2.3. Неонатальный гепатит (врождённый гепатит, фетальный гепатит) - патология печени инфекционной природы в перинатальном и постнатальном периоде. Вирусы (цитомегалловир, вирус краснухи, вирус герпеса, Коксаки и другие, вирусы гепатита В, С), бактерии (листерии, *Micobacterium tuberculosis* и другие), простейшие (токсоплазма), а также *Treponema pallidum* и др. могут стать причиной гепатита. Гепатит, развившийся на фоне течения неонатального сепсиса, чаще вызван теми же, что и сепсис, возбудителями. Высокий риск заражения плода и новорождённого гепатитом В существует при следующих условиях: развитие острого гепатита В у матери в III триместре беременности; носительство матерью HBsAg в сочетании с положительным HBeAg и отсутствием анти HBe; выявлением ДНК гепатита В методом ПЦР. высоким титром анти-HBcor. В основе патогенеза лежит специфическая воспалительная реакция в ответ на инфицирование микроорганизмами, тропными к гепатоцитам. Неонатальный холестаз цитомегаловирусной этиологии подробно представлен в клинических рекомендациях «Врожденная цитомегаловирусная инфекция» [17].

2.4 Синдром Алажилля (синдромальная форма гипоплазии внутрипечёночных желчных протоков, артериопечёночная дисплазия) - синдромальная форма патологии, включающая сочетание не менее трёх из пяти основных признаков: хронический холестаз,

в основе которого лежит врождённая гипоплазия внутрипечёночных желчных протоков, сердечно-сосудистые дефекты, аномалии позвоночника, дефекты глаз, характерные черепно-лицевые признаки[18]. Синдром Алажилля имеет аутосомно-доминантный тип наследования. Генный дефект связан с частичной делецией короткого плеча 20 хромосомы [20p11-12] где локализуется Jagged1 (JAG1) ген. Реже выявляется мутации в другом гене, называемом NOTCH2. В основе изменений печени при синдроме Алажилля лежит врождённая гипоплазия внутрипечёночных желчных протоков, степень выраженности которой может широко варьировать и определять как время появления первых клинических симптомов, так и, прогноз заболевания. Гипоплазия внутрипечёночных желчных протоков затрудняет отток желчи, что приводит к накоплению её компонентов в гепатобилиарной системе и повышенному поступлению в кровь. С другой стороны, недостаточное поступление желчи в кишечник приводит к нарушению процессов всасывания жиров и жирорастворимых витаминов.

2.5. Несиндромальная форма гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков устанавливается при отсутствии характерных для синдрома Алажилля аномалий и/или пороков развития, патогенных вариантов генах JAG1 и NOTCH2, а также при выявлении гипоплазии при гистологическом исследовании биоптата печени. Этиология данного заболевания не установлена, существует предположение о сочетанном действии целого ряда тератогенных факторов на закладку и формирование внутрипеченочных желчных протоков. Следует также отметить, что данный гистологический признак может быть одним из проявлений других заболеваний, и в том числе инфекционных болезней (краснухи, ЦМВ и сифилиса), метаболических нарушений (дефицита  $\alpha$ -1-антитрипсина, муковисцидоза), эндокринных нарушений (гипопитуитаризма) и хромосомных заболеваний (трисомия 18 и 21 хромосом). В связи с этим при выявлении гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков следует обратить внимание на характерные для этих поражений клиничко-лабораторные признаки и провести дополнительные исследования. Исключение этих заболеваний служит основанием для установления несиндромальной (идиопатической) гипоплазии внутрипеченочных желчных протоков.

2.6. Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз (ПСВХ) – это класс хронических холестатических заболеваний печени, обусловленных генетически-детерминированным нарушением структуры канальцевой мембраны гепатоцита, приводящим к нарушению экскреции желчных кислот и/или других компонентов желчи. На сегодняшний момент выделяют до 12 типов ПСВХ (Таблица 2) [19–27]. Тем не менее наиболее изученными являются 5 типов: 1 тип (болезнь Байлера), 2 тип (синдром Байлера),

3 тип (дефицит MDR3-гена), 4 тип (дефицит TJP2 гена), 5 тип (дефицит фарнезоидного рецептора X).

**Таблица 2.** Типы ПСВХ

Тип	Белок (ген)	Функция белка
ПСВХ-1	FIC1 ( <i>ATP8B1</i> )	Поддержание амминофосфолипидов мембран клеток и, в том числе канальцевой мембраны гепатоцитов, ответственных за экскрецию желчных кислот и других компонентов желчи.
ПСВХ-2	BSEP ( <i>ABCB11</i> )	Экскреция желчных кислот из гепатоцитов в желчные протоки
ПСВХ-3	MDR3 ( <i>ABCB4</i> )	Отвечает за транспорт фосфотидилхолина через канальцевую мембрану гепатоцита
ПСВХ-4	TJP2 ( <i>TJP2</i> )	соединяет трансмембранные белки плотных контактов с актиновым цитоскелетом, необходимые для экскреции желчных кислот
ПСВХ-5	FXR ( <i>NR1H4</i> )	Транспортировка белка BSEP из ЭПР в плазматическую мембрану, ответственного за экскрецию желчных кислот
ПСВХ-6	SLC51A/OST $\alpha$ ( <i>SLC51A</i> )	Реабсорбции желчных кислот в кишечнике
ПСВХ-7	USP53 ( <i>USP53</i> )	Является белком плотных контактов TJP1 и 2, участвующих в экскреции желчных кислот
ПСВХ-8	KIF12 ( <i>KIF12</i> )	Р е
ПСВХ-9	ZFYVE19 ( <i>ZFYVE19</i> )	Неизвестно, может регулировать полярность ресничек и холангиоцитов
ПСВХ-10	MYO5B ( <i>MYO5B</i> )	Учувствует в поляризации эпителиальных клеток, а также локализации BSEP на канальцевой мембране
ПСВХ-11	SEMA7A ( <i>SEMA7A</i> )	Неизвестно, может регулировать экспрессию канальцевых переносчиков желчных кислот
ПСВХ-12	VPS33B ( <i>VPS33B</i> )	Регулирует полярность гепатоцитов и функции желчных канальцев.

Нарушение экскреции желчных кислот и/или других компонентов желчи приводит к их накоплению в гепатоцитах. Достигая определенной концентрации в гепатоцитах, компоненты желчи выходят в кровь, оказывая при этом токсическое действие. Отсутствие или дефицит ЖК в кишечнике приводит к нарушению процессов всасывания жиров и жирорастворимых витаминов.

2.7 Нарушение синтеза желчных кислот вследствие ферментопатии - группа редких наследственных заболеваний, в основе которых лежит дефицит фермента, принимающего участие в синтезе первичных желчных кислот. В зависимости от дефицита той или иной ферментной системы выделяют 9 заболеваний, для 2-х из которых описана манифестация в неонатальном периоде (таблица 3).

**Таблица 3** Врожденные нарушения синтеза желчных кислот, проявляющиеся неонатальным холестазом

Фермент	Метаболиты в моче	Ген
Дефицит $\Delta^4$ -3-оксистероид-5- $\beta$ -редуктазы	3-оксо-7 $\alpha$ -гидрокси-4-холевая and 3-оксо-7 $\alpha$ ,12 $\alpha$ -дигидрокси-4-холевая кислоты	<i>AKR1D1</i>
Дефицит 3 $\beta$ -гидрокси-C27-стероид оксидоредуктаза	Конъюгаты сульфата и гликосульфата 3 $\beta$ -гидрокси-D5 желчных кислот	<i>HSD3B7</i>

Дефицит фермента, принимающего участие в синтезе ЖК, приводит к накоплению промежуточных продуктов их синтеза. Эти соединения не поступают в кишечник и накапливаются в гепатоцитах. Промежуточные продукты синтеза ЖК, достигая определенной концентрации в гепатоцитах, выходят в кровь, оказывая при этом токсическое действие, прежде всего, на гепатоциты. Отсутствие ЖК в кишечнике приводит к нарушению процессов всасывания и, в том числе всасывания жирорастворимых витаминов.

### **1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Распространенность синдрома холестаза зависит от этиологии. Эпидемиология некоторых заболеваний указана в Таблице 4 [6]. Суммарная частота встречаемости составляет 1 на 2500 новорожденных [21,28].

**Таблица 4.** Распространенность некоторых врожденных заболеваний печени и метаболических заболеваний, сопровождающихся неонатальным холестазом.

Заболевание	Частота встречаемости
Холестатические заболевания	1:2500
Билиарная атрезия	1:8000–1:21000
Синдром Алажилля	1:30000-50000
Прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз	1:7000
Неонатальный гемохроматоз	<1:1000000
Муковисцидоз	1:2000
Дефицит альфа-1-антитрипсина	1:1800
Метаболические нарушения	1:1800
Фруктоземия	1:20000
Галактоземия	1:63000
Тирозинемия	1:100000–1:120000
Пероксисомальные нарушения	1:25000
Лизосомальные болезни накопления	1:130000–1:150000
– Болезнь Ниманна-Пика тип С	1:500000
– Болезнь Вольмана	

Митохондриальные болезни	1:20000 среди детей младше 16 лет
--------------------------	-----------------------------------

**1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем**

P58.2 Неонатальная желтуха, обусловленная инфекцией

P58.4 Неонатальная желтуха, обусловленная лекарственными средствами или токсинами, перешедшими из организма матери или введенными новорожденному

P59.1 Синдром сгущения желчи

P59.2 Неонатальная желтуха вследствие других и неуточненных повреждений клеток печени

Впоследствии при уточнении причины неонатального холестаза кодирование заболевания трансформируется в соответствующий код выявленной нозологии.

**1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

На сегодняшний момент классификации синдрома холестаза у новорожденных отсутствует.

**1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

Клинические проявления транзиторного синдрома холестаза включают желтуху с зеленоватым оттенком, увеличение размеров печени, насыщенно жёлтый цвет мочи, эпизоды ахолии стула, развитие которых отмечается на фоне перинатальной патологии. По мере улучшения общего состояния ребенка и разрешения основного заболевания, в большинстве случаев происходит постепенное уменьшение холестаза. Однако остаточные его явления могут сохраняться в течение длительного времени, до 6-8 месяцев жизни.

Неонатальный гепатит в большинстве случаев является одним из проявлений генерализованной инфекции, хотя более чем в 50% случаев при внутриутробной инфекции изменения печени носят реактивный характер. Клинические проявления при гепатите включают нарушение общего состояния, признаки инфекционного процесса, желтуху, увеличение размеров печени и селезёнки, геморрагический синдром и другие признаки TORCH синдрома (*Toxoplasmosis* (токсоплазмоз), *Other infections* (другие инфекции, включая сифилис, гепатит, ВИЧ.), *Rubella* (краснуха), *Cytomegalovirus* (цитомегаловирус), и *Herpes simplex virus* (вирус простого герпеса)). Большинство новорождённых,

инфицированных вирусом гепатита В или С, формируют бессимптомное носительство в течение всей жизни или первично хронический гепатит.

Пациенты с билиарной атрезией в большинстве случаев рождаются доношенными с антропометрическими показателями, соответствующими физиологической норме. Желтуха появляется на 2-3-и сутки жизни, т.е. в обычные для физиологической желтухи сроки. Примерно у 2/3 больных отмечают наличие «светлого промежутка» — уменьшение интенсивности желтухи к концу 1-2-й недели жизни с последующим постепенным её нарастанием и появлением зеленоватого оттенка кожи к концу 1-го месяца. Ахолия стула — наиболее ранний и постоянный клинический признак болезни. Её появлению часто предшествует отхождение мекония. При оценке цвета стула следует также помнить, что при использовании некоторых лечебных смесей с добавлением среднецепочечных триглицеридов, эквивалентом обесцвеченного стула могут быть разные оттенки серого цвета. Характерно для БА отсутствие гепатомегалии при рождении с последующим увеличением размеров печени и изменением её консистенции от эластичной до плотной в течение первых двух месяцев жизни. К возрасту 1 месяца возможно развитие геморрагического синдрома (кровоточивость слизистых ЖКТ, пупочной ранки, внутричерепное кровоизлияние). К возрасту 1-2 месяцев жизни, как правило, формируется дефицит веса, степень выраженности которого зависит от вида вскармливания ребёнка. Наиболее выраженный дефицит отмечают при грудном вскармливании или использовании искусственных смесей, предназначенных для питания здоровых новорождённых. При использовании лечебного питания, высококалорийного, с частичным расщеплением различных составляющих, дефицит веса может отсутствовать или быть минимально выраженным. Без хирургического лечения уже к 5-6 месяцам жизни появляются признаки портальной гипертензии, которая в дальнейшем прогрессивно нарастает и свидетельствует о формировании билиарного цирроза[15,29].

Клинические проявления кисты общего желчного протока можно наблюдать при нарушении проходимости желчных путей или развитии инфекционных осложнений (холангита). В первом случае клинико-лабораторные проявления не отличаются от таковых при БА. При развитии холангита характерно сочетание признаков внепечёночного холестаза с воспалительными изменениями. При этом в клинической картине отмечают повышение температуры тела, ухудшение общего состояния и другие симптомы[30].

При синдроме Алажилия холестаз появляется в период новорождённости, реже в течение первых месяцев жизни. Отмечается желтуха с зеленоватым оттенком кожи, увеличение размеров печени, непостоянная ахолия стула, тёмный цвет мочи. В

дальнейшем, после 4-6 месяцев жизни, наблюдают уменьшение или исчезновение желтухи, нормализацию цвета стула и мочи. Однако появляется кожный зуд, который в дальнейшем усиливается и, становится ведущим клиническим симптомов заболевания, тогда как другие проявления имеют перемежающийся характер [31–34].

Клиническими проявлениями прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза являются желтуха, непостоянная ахолия стула, характерным является раннее, в течение первых месяцев жизни, появление кожного зуда. Большинство из типов ПСВХ характеризуются низкой активностью ГГТ [26,27,35]. Основные характеристики различных типов ПСВХ представлены в таблице 5.

**Таблица 5.** Основные характеристики прогрессирующего семейного внутрипеченочного холестаза

Тип ПСВХ	1 тип	2 тип	3 тип	4 тип	5 тип
Манифестация	неонатальный период/первые 3 мес.	неонатальный период/первые 3 мес.	неонатальный период/ранний возраст	неонатальный период/первые 3 мес.	неонатальный период/первые 3 мес.
Зуд	сильный	сильный	умеренный	сильный/умеренный	сильный/умеренный
Уровень ГГТ	нормальный	нормальный	повышен	нормальный/немного повышенный	нормальный
Уровень холестерина	нормальный	нормальный	повышенный/нормальный	нормальный	нормальный
Пролиферация ЖП	нет	нет	есть	нет	есть
Уровень ЖК в крови	очень высокий	очень высокий	высокий	высокий	высокий
Внепеченочные проявления	диарея, панкреатит, нейросенсорная глухота, низкорослость	нет	нет	неврологические и респираторные нарушения	диарея
Риск развития онкологических заболеваний гепатобилиарной системы	нет	гепатоцеллюлярная карцинома/холангиокарцинома	нет	гепатоцеллюлярная карцинома	нет

При нарушении синтеза желчных кислот появление первых признаков болезни отмечается в периоде новорожденности, реже в течение первых месяцев жизни. Отмечается желтуха, гепатомегалия, темный цвет мочи, непостоянная ахолия стула. Характерна диссоциация между низким уровнем ГГТ и холестерина сыворотки крови и повышением других маркеров холестаза, значительное повышение АЛТ и АСТ. Характерно нарушение белок-синтетической функции печени (снижение альбумина, ХЭ, фибриногена, ПТИ, повышение МНО и других показателей). При морфологическом исследовании биоптата печени отмечаются признаки преимущественно внутрипеченочного холестаза, гигантоклеточная трансформация гепатоцитов и дезорганизация печеночных долек. Характерно также отставание детей в физическом развитии и состоянии, связанные с дефицитом жирорастворимых витаминов. Возможно развитие геморрагического синдрома.

## **2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики**

### ***Критерии установления диагноза/состояния:***

*Синдром холестаза вне зависимости от этиологии может быть установлен на основании повышения прямого билирубина более чем на 20% от уровня общего или более 17 мкмоль/л у детей первых 7 суток жизни в сочетании с повышением активности щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), холестерина и желчных кислот.*

*Диагноз «неонатальный холестаз», являющийся осложнением тяжелой внепеченочной патологии, устанавливаются при выявлении предрасполагающих к его развитию факторов и исключения болезней печени и желчных протоков.*

### **2.1 Жалобы и анамнез**

- **Рекомендуется** провести сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях печени и желчевыводящих путей всем пациентам с целью выявления характерных для синдрома холестаза признаков [36].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** у родителей могут быть жалобы на желтуху, обесцвеченный стул, малую прибавку в весе и росте, срыгивания у ребенка.

- **Рекомендуется** провести анализ наследственного анамнеза всем пациентам с целью выявления сходных случаев заболевания у родственников [37].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** при сборе анамнеза необходимо обратить внимание на наличие отягощенного семейного анамнеза (родственный брак, сходные случаи заболевания у родных братьев и сестер); наличие родственников с патологией печени, почечной недостаточностью, а также случаи гибели от печеночной недостаточности в семье.

- **Рекомендуется** провести сбор анамнеза и жалоб терапевтический всем пациентам с целью выявления особенностей течения патологического процесса [36].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** у пациентов с синдромом холестаза в дебюте следует отметить сроки появления желтухи, обесцвеченного стула, гепатомегалии и спленомегалии. При сборе анамнеза выявляют патологические состояния перинатального периода и терапевтические воздействия, способствующие нарушению экскреторной функции печени.

## **2.2 Физикальное обследование**

- **Рекомендуется** провести визуальный осмотр терапевтический всем пациентам с целью выявления признаков синдрома холестаза [37].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** При осмотре пациентов оценивают цвет кожного покрова и склер, размеры печени и селезенки, цвет стула и мочи. Необходимо измерение печени по трем линиям – правая передне-подмышечная, правая среднеключичная и срединная линии. Селезенка пальпируется по левой передне-подмышечной линии. В случае кисты общего желчного протока при пальпации живота в правом подреберье можно определить объемное образование.

## **2.3 Лабораторные диагностические исследования**

- **Рекомендуется** проведение общего (клинического) анализа крови развернутого всем пациентам с целью выявления патологических изменений [36,37].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** у новорожденных с тяжелой перинатальной патологией, инфекционным поражением печени, а также при развитии гиперспленизма отмечаются анемия, тромбоцитопения и др.

- **Рекомендуется** всем пациентам проведение анализа крови биохимического общетерапевтического (исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, исследование уровня общего билирубина в крови, исследование уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови, исследование уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, исследование уровня креатинина в крови, исследование уровня мочевины в крови, исследование уровня глюкозы в крови, исследование уровня триглицеридов в крови, исследование уровня холестерина в крови, исследование уровня калия в крови, исследование уровня натрия в крови, исследование уровня общего кальция в крови, исследование уровня неорганического фосфора в крови; определение активности лактатдегидрогеназы в крови, определение активности креатинкиназы в крови, определение активности аспартатаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови, определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, определение активности щелочной фосфатазы в крови, исследование уровня железа сыворотки крови)[13,36–38],[96-97].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** для синдрома холестаза патогномично повышение маркёров холестаза: уровня прямого билирубина, активности ЩФ, ГГТ, холестерина и желчных кислот. Важно отметить, что показанием для обследования новорожденного для исключения билиарной атрезии и других холестатических заболеваний печени является повышение уровня прямого билирубина выше 17 мкмоль/л у новорожденных до двух недель жизни, вне зависимости от уровня общего билирубина, а у пациентов старше двух недель жизни уровень прямого билирубина  $\geq 17$  мкмоль/л при уровне общего билирубина менее 85 мкмоль/л или более 20% от уровня общего билирубина при уровне общего билирубина более 85 мкмоль/л. При большинстве типов ПСВХ, а также при врожденных нарушениях синтеза желчных кислот характерна диссоциация между низким уровнем ГГТ и повышением других маркёров холестаза (прямого билирубина, ЩФ).

*При транзиторном холестазах у новорожденных часто отмечают отсроченное (по отношению к холестазу) повышение ферментов цитолиза менее чем в 6-8 раз. Отношение АЛТ/АСТ менее 1. Показатели, отражающие синтетическую функцию печени (альбумин, холинэстераза), как правило, не изменяются.*

*При БА степень повышения маркеров холестаза в динамике нарастает от минимального повышения в течение первых 2-3 недель жизни до значительного повышения к 2-3 месяцам; активность ферментов цитолиза (АЛТ, АСТ) при БА повышается умеренно, и, как правило, отсрочено. В большинстве случаев в течение первых 2-3 недель после рождения эти показатели остаются в пределах нормы и затем постепенно повышаются; уровень альбумина, холинэстеразы, отражающие синтетическую функцию печени, на ранних сроках болезни (в течение первых 3-4 мес. жизни) не изменяются.*

*Для неонатального гепатита инфекционной природы, помимо повышения маркеров холестаза, характерно повышение АЛТ, АСТ более чем в 8–10 раз, соотношение АЛТ/АСТ больше 1; а также нарушение синтетической функции печени: снижение альбумина, холинэстеразы, фибриногена, ПТИ и др. Исследование активности креатинкиназы проводится с целью дифференциального диагноза с заболеваниями, протекающими с синдромом цитолиза.*

*Исследование мочевины и креатинина проводится с целью исключения поражения почек, которое может сопутствовать наследственным заболеваниям печени, таким, как синдром Алажилля, когда аномалии развития почек нередко приводят к развитию почечной недостаточности.*

- **Рекомендуется** всем пациентам исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза) с определением протромбинового индекса, уровня фибриногена, протромбинового (тромбопластинового) времени в крови, активированного частичного тромбопластинового времени, тромбоинового времени в крови, международного нормализованного отношения всем пациентам с целью исключения витамин-К-зависимой коагулопатии и оценки синтетической функции печени [39] .

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** витамин-К-зависимая коагулопатия может проявляться снижением протромбинового индекса (ПТИ) (удлинение протромбинового времени (ПВ)) и/или повышением международного нормализованного отношения (МНО),

*что связано с нарушением процессов всасывания витамина К в кишечнике. Данные изменения, наряду со снижением фибриногена, могут возникать при развитии печеночно-клеточной недостаточности.*

- **Рекомендуется** исследование уровня желчных кислот в крови всем пациентам с синдромом холестаза с целью оценки тяжести течения синдрома холестаза [13,29,36,37].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** исследование проводится при наличии соответствующей возможности в учреждении.

- **Рекомендуется** провести комплекс исследований для диагностики нарушений функции щитовидной железы всем новорожденным с синдромом холестаза с целью выявления их дефицита [37,40].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** Комплексы могут включать в себя исследование уровня свободного трийодтиронина (СТ3) в крови, уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови, уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови.

- У новорожденных с гипогликемией в сочетании с синдромом холестаза **рекомендуется** комплексное определение концентрации тропных гормонов (исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, исследование уровня адренокортикотропного гормона в крови, исследование уровня соматотропного гормона в крови) с целью исключения гипопитуитаризма [40–44].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

- Всем новорожденным с синдромом холестаза **рекомендуется** проведение исследования антител к потенциальным возбудителям гепатита методом иммуноферментного анализа (ИФА) (определение антител к цитомегаловирусу (*Cytomegalovirus*) в крови, антител к вирусу Коксаки (*Coxsacki virus*) в крови, антител к вирусу гепатиту С (*Hepatitis C virus*) в крови, антител к вирусу простого герпеса (*Herpes simplex virus*) в крови, антител к токсоплазме (*Toxoplasma gondii*) в крови,

антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови для определения этиологии гепатита [45–47]. [48,49] [98, 99]

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- Всем новорожденным с синдромом холестаза **рекомендуется** проведение ПЦР-исследование крови с целью выявления потенциальных возбудителей неонатального гепатита (определение ДНК вируса Эпштейна-Барр (*Epstein - Barr virus*) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса (*Cytomegalovirus*) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, РНК вируса гепатита С (*Hepatitis C virus*) в крови методом ПЦР, количественное исследование, антигена вируса гепатита С (*Hepatitis C virus*) в крови, ДНК вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови методом ПЦР, количественное исследование, антигена (*HbsAg*) вируса гепатита В (*Hepatitis B virus*) в крови, РНК вируса краснухи (*Rubella virus*) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование, ДНК простого герпеса 1 и 2 типов (*Herpes simplex virus types 1, 2*) методом ПЦР в крови, количественное исследование, ДНК токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови) [45–47] [48,49, 98, 99].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

- **Рекомендовано** определение аминокислот и ацилкарнитинов в сухом пятне крови методом tandemной масс-спектрометрии (комплексное определение концентрации на аминокислоты и ацилкарнитины в крови методом tandemной масс-спектрометрии) всем новорожденным с клиническими признаками холестаза с целью дифференциальной диагностики с другими наследственными нарушениями обмена веществ [50–53].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *отсутствие патологических отклонений по данным неонатального скрининга не исключает наличие у ребенка метаболических нарушений и при прогрессирующем синдроме холестаза требует повторного проведения, в связи с*

*вероятностью ложно-отрицательных результатов. Исследование проводится при наличии соответствующей возможности в учреждении.*

- **Рекомендовано** комплексное определение содержания органических кислот в моче методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (Комплексное определение содержания органических кислот в моче методом тандемной масс-спектрометрии) всем новорожденным с признаками синдрома холестаза с целью диагностики нарушения синтеза желчных кислот [54–57].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *исследование проводится при наличии соответствующей возможности в учреждении. В спектр органических аминокислот в моче должно быть включено определение содержания желчных кислот.*

- Всем новорожденным с синдромом холестаза неясного генеза, с целью исключения наследственных заболеваний печени, **рекомендовано** проведение комплекса исследований для оценки холестатического синдрома (молекулярно-генетического исследования, определение патогенных вариантов в генах, ответственных за развитие наследственных заболеваний печени методом таргетного высокопроизводительного секвенирования) [21,59,61].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарий:** *при наличии признаков, высоко вероятно указывающих на какое-либо наследственное заболевание печени, рекомендуется таргетное исследование гена для выявления патогенного варианта методом секвенирования по Сенгеру. При отсутствии характерной клинической картины, целесообразно проведение расширенного молекулярно-генетического исследования методом высокопроизводительного секвенирования генов, ассоциированных с наследственными заболеваниями, сопровождающимися холестазом, или полноэкзомного секвенирования. Исследование проводится при наличии соответствующей возможности в учреждении.*

- **Рекомендовано** провести исследование кислотно-основного состояния и газов крови (исследование уровня водородных ионов (pH) в крови, уровня молочной кислоты в крови, уровня буферных веществ в крови) пациентам с синдромом холестаза [36,37,57,58].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

- **Рекомендовано** исследование уровня аммиака в крови новорожденным с синдромом холестаза, с диагностической целью и с целью своевременной коррекции терапии [36,37,58,62–66].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** исследование проводится при наличии соответствующей возможности в учреждении.

- **Рекомендовано** исследование уровня жирорастворимых витаминов в крови (исследование уровня 1,25-ОН витамина Д в крови) новорожденным с синдромом холестаза, с целью выявления гиповитаминоза на фоне мальабсорбции жиров и своевременной коррекции терапии [36,37,58,62–66].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

#### **2.4 Инструментальные диагностические исследования**

- **Рекомендуется** проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексного) пациентам с синдромом холестаза с целью выявления гепатоспленомегалии, аномалий развития желчевыводящей системы, признаков портальной гипертензии [67].

**Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 3)**

**Комментарии:** при транзиторном неонатальном холестазе при ультразвуковом исследовании (УЗИ) отмечают неспецифические изменения в виде различной степени выраженности увеличения размеров печени, слабого повышения эхогенности её паренхимы.

Характерными для БА изменениями являются: желчный пузырь натощак не визуализируется или выявляется в виде гиперэхогенного «тяжа»; имеет значение размер желчного пузыря (ЖП): его длина менее 1,5 см, а также наличие триады «GB-Ghhost»: длина менее 1,9 см, нерегулярный контур и отсутствие гладкой регулярной эхогенной слизистой оболочки ЖП; реакция на прием пищи отсутствует в течение всего промежутка между кормлениями; симптом

*«треугольного рубца» выявляется у большинства пациентов с БА, чувствительность, специфичность и точность в отношении БА для данного симптома составляют 85%, 100% и 95% соответственно. Это гиперэхогенный продолговатый тяж, локализующийся над стволом воротной вены. При наличии треугольного рубца и толщине фиброзной площадки более 3,4 мм вероятность БА увеличивается. До 1-1,5 месяцев «треугольный рубец» может быть не ярко выражен либо полностью отсутствовать у пациентов с БА в 30- 40%, а после 2-2,5 месяцев трудно отличим от перипортального фиброза, который может встречаться и при других заболеваниях печени, что затрудняет диагностику БА. Допплерографические маркеры БА: диаметр правой печеночной артерии более 1,5 мм и соотношение правой печеночной артерии и воротной вены более 0,45, средний диаметр печеночной артерии у пациентов с БА значительно больше, чем у пациентов с другими заболеваниями печени. К дополнительным критериям можно отнести расширение внутripеченочных желчных протоков, реже - кисты в воротах печени, у 7-15 % детей с БА выявляется фрагментация селезенки с фиброзными тяжами в паренхиме, либо множественные добавочные доли (полиспления).*

*УЗ-признаком кисты желчного протока является полостное образование в проекции общего желчного протока*

*Однако при большинстве других наследственных заболеваниях печени характерные ультразвуковые признаки могут отсутствовать.*

- **Рекомендуется** проведение ультразвукового исследования почек всем пациентам с целью выявления особенностей строения почек [33,68–70].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** у пациентов с синдромом холестаза особенности развития почек могут являться одним из внепеченочных признаков ряда наследственных заболеваний печени, таких как синдром Алажилля, при котором отмечается повышение эхогенности коркового слоя паренхимы почек, снижение дифференцировки почечной ткани на корковое и мозговое вещество за счет уменьшения количества пирамидок в срезе до 4 и менее, а также имеются особенности строения пирамидок в виде вытянутой формы и различные кистозные изменения в пирамидках и паренхиме[71].

- **Рекомендуется** проведение эхокардиографии всем пациентам с синдромом холестаза для исключения аномалий развития сердечно-сосудистой системы [72].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** врожденные пороки сердца могут являться одним из внепеченочных признаков ряда наследственных заболеваний печени, в частности сужение легочной артерии и ее ветвей, являются одним из главных клинических признаков синдрома Алажилля.

- **Рекомендуется** проведение рентгенографии грудного отдела позвоночника всем пациентам с подозрением на синдром холестаза с целью выявления характерных аномалий развития позвонков [37,73].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** аномалии позвонков, в частности «бабочковидная» деформация позвонков наблюдаются у пациентов с синдромом Алажилля.

## **2.5 Иные диагностические исследования**

- **Рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-офтальмолога первичный всем пациентам с подозрением на синдром Алажилля с целью исключения эмбриотоксона [18,74].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** задний эмбриотоксон может быть выявлен у 78-89% пациентов с СА.

- Всем пациентам с неонатальным холестазом при подозрении на билиарную атрезию **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга первичный с целью определения показаний к хирургическому лечению [3,75,76].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** при подозрении на билиарную атрезию, рекомендуется консультация врача-детского хирурга с целью решения вопроса о проведении порто-энтеростомии по Касаи.

- Всем пациентам с неонатальным холестазом неясной этиологии **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный с целью определения объема молекулярно-генетических методов диагностики [77].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

### **3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

#### **3.1 Консервативное лечение**

##### **3.1.1. Лечебное питание**

*Без адекватного оттока желчи желчные кислоты не могут нормально секретироваться в просвет кишечника. Соли желчных кислот являются необходимым компонентом мицеллообразования в просвете тонкой кишки. Мицеллы позволяют поглощать нерастворимые молекулы, включая большинство липидов и жирорастворимых витаминов. При синдроме холестаза секреция желчных солей снижена, что приводит к неэффективному всасыванию жира. Нарушение всасывания из-за холестаза может привести к задержке роста, потере веса и дефициту жирорастворимых витаминов, включая витамин А, витамин D, витамин Е и витамин К [78–81].*

- Новорожденным с синдромом холестаза **рекомендуется** питание специализированным продуктом детского диетического (лечебного) с повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов с целью предотвращения нарушений липидного обмена и дефицита жирорастворимых витаминов [82,83].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 5)**

**Комментарии:** *в условиях мальабсорбции жиров при синдроме холестаза важным компонентом лечебного питания являются среднецепочечные триглицериды. Среднецепочечные триглицериды (СЦТ) обладают большей водорастворимостью, абсорбируются в желудке и тонкой кишке без участия желчных кислот. Оптимальная доля общих липидов в качестве СЦТ составляет от 30 до 50%. Следует избегать более высокого содержания СЦТ в рационе (>80%) без адекватного добавления полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), т.к. это может привести к дефициту незаменимых жирных кислот (НЖК). ПНЖК также*

являются предшественниками эйкозаноидов, которые улучшают иммунную функцию, уменьшают системное воспаление и участвуют в агрегации тромбоцитов. Дефицит ПНЖК и олигоненасыщенных жирных кислот (ОНЖК) может быть результатом низкого потребления, нарушения переваривания/мальабсорбции жиров и неэффективного удлинения предшественников ОНЖК. Дефицит также может быть ятрогенным, если в рационе очень много СЦТ и мало ДЦТ.

Развитие холестаза, обусловленного внепечёночной перинатальной патологией, чаще наблюдают у недоношенных, и в том числе глубоко недоношенных детей, в связи с чем при выборе лечебного питания необходимо учитывать следующие составляющие:

- степень выраженности и длительность холестаза;
- гестационный и постнатальный возраст ребёнка;
- нарушение расщепления и всасывания других компонентов, в том числе белков и углеводов.

У детей с тяжёлой перинатальной патологией можно наблюдать нарушение процессов всасывания белков и углеводов, что наряду с синдромом мальабсорбции жиров, вследствие холестаза, служит показанием для использования соответствующего лечебного питания. В данном случае целесообразно применять смесь на основе белкового гидролизата, не содержащую лактозу, в состав которой входит 50% среднецепочечных триглицеридов. У недоношенных детей, и особенно глубоко недоношенных показано назначение смесей, предназначенных для вскармливания недоношенных детей (пре формулы), обогащенных среднецепочечными триглицеридами. Следует отметить отсутствие противопоказаний к использованию грудного молока. Вместе с тем только грудное вскармливание не может обеспечить потребность ребёнка в основных ингредиентах и, прежде всего, в жировом компоненте, в связи с чем целесообразно комбинировать грудное молоко с лечебной смесью под контролем динамики веса.

Рекомендуется использование молочной смеси - специализированного продукта диетического лечебного питания для детей с рождения и взрослых при дефектах окисления длинноцепочных жирных кислот, хилотораксе и лимфангиэктазии "Mopogen" ("Моноген") (при нарушении обмена жирных кислот)\*\*\*\* в объеме 1/3-1/2 суточного рациона.

### **3.1.2. Лекарственная терапия**

*У новорожденных с транзиторным холестазом общими подходами к терапии являются: адекватное лечение основного заболевания, исключение или ограничение потенциально гепатотоксичных лекарств и препаратов крови, раннее начало энтерального питания, а также желчегонная терапия. При выборе желчегонной терапии необходимо учитывать морфофункциональные особенности гепатобилиарной системы у новорождённых, включающие высокий уровень синтеза первичных жёлчных кислот и незрелость экскреторных механизмов.*

- **Рекомендуется** назначение #урсодезоксихолевой кислоты\*\* (код АТХ А05АА02) в дозе 20-30 мг/кг/сутки в два приема перорально длительно всем новорожденным с синдромом холестаза с желчегонной целью [84].

**Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1)**

**Комментарии:** *Урсодезоксихолевая кислота\*\* (код АТХ А05АА02) представляет собой третичную желчную кислоту. Её предполагаемые механизмы действия включают усиление экскреции желчи и изменение состава желчных кислот до более гидрофильных и менее токсичных.*

- **Рекомендуется** назначение витаминов - #ретинол\*\* (витамин А) (код АТХ А11СА), колекальциферол\*\* (код АТХ А11СС), витамин Е (код АТХ А11НА), фитоменадион (код АТХ В02ВА) пациентам с синдромом холестаза с целью восполнения их дефицита [80].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 4)**

**Комментарии:** *Дефицит жирорастворимых витаминов из-за стеатореи часто встречается при хроническом холестазе. К ним относятся витамины А, D, Е и К. Большинству пациентов с синдромом холестаза требуется добавление одного или более из этих жирорастворимых витаминов. Дефицит витамина Е может привести к неврологическим симптомам, включая периферическую нейропатию, мозжечковую атаксию, дегенерацию периферических аксонов и задних столбовых нейронов. Дефицит витамина А может привести к глазным заболеваниям, включая гемералопию, высыхание или изъязвление роговицы, ретинопатию и, в конечном итоге, к слепоте. Описаны ксерофтальмии и кератомалации вследствие дефицита витамина А у ребенка с СА. Витамин К необходим для синтеза нескольких факторов свертывания крови, включая факторы II, VII, IX и X. Препараты группы Витамин К*

(код АТХ В02ВА) обычно назначаются перорально, хотя пациентам с тяжелым холестазом может потребоваться парентеральное введение. Одновременное введение водорастворимого витамина Е (код АТХ А11НА) с витамином D и его аналогами (код АТХ А11СС) может увеличивать всасывание витамина D[79,85].

Жирорастворимые витамины назначаются при длительности холестаза более 10 дней, в следующих дозировках:

Колекальциферол\*\* (код АТХ А11СС) перорально 1000-2500 МЕ/сутки длительностью не менее 1 месяца. Коррекция дозы проводится под контролем исследования уровня 1,25-ОН витамина D в крови.

#Ретинол\*\* (код АТХ А11СА) перорально 3000-10000 МЕ/сутки[4].

Витамин Е (код АТХ А11НА) перорально 50 мг/сутки, если масса тела больше 1 кг, 25 мг/сутки если масса тела меньше 1 кг.

Группа Витамин К (код АТХ В02ВА)[4,12,86–93]:

#Фитоменадион (код АТХ В02ВА01) 1% эмульсия. Режим назначения профилактической дозы варьирует от 1 мг/кг раз в неделю у детей массой тела менее 5 кг до 2,5 – 5,0 мг от 1 до 3 раз в неделю или 10 мг 1 раз в 2 недели у детей массой тела более 5 кг. Доза и кратность профилактики подбирается индивидуально в зависимости от результатов коагулограммы и в тяжелых случаях может доходить до ежедневного приема. При наличии холестаза или синдрома мальабсорбции целесообразно парентеральное введение препаратов группы витамина К (код АТХ В02ВА). При отсутствии #фитоменадиона (код АТХ В02ВА01) допустимо использовать #менадиона натрия бисульфит\*\* (код АТХ В02ВА02) 1% раствор. Необходимо учитывать, что его действие начнется через 8-24 часа после введения.

### **3.2 Хирургическое лечение**

Хирургическое лечение синдрома холестаза в неонатальном периоде не проводится за исключением случаев, когда высоко вероятен диагноз Билиарная атрезия, при которой проводится операция печеночной гепатопортоэнтеростомии по Касаи. В настоящее время используется минилапаротомный доступ или лапароскопическое вмешательство.

Трансплантация печени в неонатальном периоде не проводится.

Лечение кисты общего жёлчного протока только хирургическое — полное иссечение кисты с формированием билиодигестивного анастомоза с изолированной петлёй тощей кишки по Ру[30].

### **3.3 Иное лечение**

Не применимо.

## **4. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

*Проводится профильными специалистами (врач-педиатр, врач-гастроэнтеролог, врач-офтальмолог, врач-детский хирург и др.) в зависимости от сопутствующей патологии и осложнений.*

## **5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

- Детям с синдромом холестаза вследствие наследственных заболеваний печени рекомендуется диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-педиатра с целью профилактики осложнений заболевания [1,36].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** после выписки из стационара рекомендуется проведение диспансерного наблюдения: физикальный осмотр специалиста (врача-педиатра, врача-гастроэнтеролога, врача-детского хирурга и др.), который наблюдает пациента, оценивая проявления заболевания 1 раз в 1-3 месяца в течение первого года жизни, далее 1 раз в 3-6 месяцев на втором году жизни. При каждом посещении специалиста осуществляется контроль активности заболевания: общий (клинический) анализ крови и общий (клинический) анализ мочи (протеинурия), биохимический общетерапевтический анализ крови (исследование уровня общего белка в крови, исследование уровня альбумина в крови, уровня общего билирубина в крови, уровня билирубина свободного (неконъюгированного) в крови, уровня билирубина связанного (конъюгированного) в крови, уровня триглицеридов в крови, уровня холестерина в крови; определение активности креатинкиназы в крови, активности аспаратаминотрансферазы в крови, активности аланинаминотрансферазы в крови, активности гамма-глутамилтрансферазы в крови, активности щелочной фосфатазы в крови), ориентировочное исследование

*системы гемостаза с определением протромбинового индекса, уровня фибриногена, протромбинового (тромбопластинового) времени в крови, активированного частичного тромбопластинового времени, тромбинового времени в крови, международного нормализованного отношения (МНО).*

- Детям с синдромом холестаза, вследствие наследственных заболеваний печени **рекомендуется** прием (осмотр, консультация) врача-генетика повторный с целью медико-генетического консультирования[77,94].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** *рекомендуется прием врача-генетика родителям после установления диагноза ребенку с целью медико-генетического консультирования по вопросу генетического риска рождения в этой семье детей с наследственной патологией.*

- Детям с синдромом холестаза **рекомендуется** вакцинация с целью профилактики инфекционных заболеваний [95].

**Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств - 5).**

**Комментарии:** *рекомендуется вакцинировать новорожденных с неонатальным холестазом в соответствии с национальным календарем прививок при отсутствии противопоказаний со стороны других органов и систем. Для профилактики вирусного гепатита В всем новорожденным в течение первых 24 ч жизни вводят вакцину для профилактики вирусного гепатита В\*\* (код АТХ J07BC01, затем в возрасте 1 и 6 месяцев. Если мать — носитель HBSAg, то проводят дополнительную вакцинацию в возрасте 12 месяцев.*

## **6. Организация оказания медицинской помощи**

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

- 1) Тяжелое нестабильное состояние ребенка;
- 2) Необходимость коррекции гипоальбуминемии;

Показания к выписке пациента из медицинской организации

- 1) Стабильное удовлетворительное состояние ребенка
- 2) Стабилизация лабораторных показателей, отсутствие гипоальбуминемии.
- 3) Отсутствие противопоказаний к выписке.

В случае подозрения на порок развития желчевыводящих путей, пациент направляется в профильное хирургическое отделение для проведения дополнительных методов исследования и хирургического лечения в условиях стационара.

## 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Исходы синдрома холестаза зависят от этиологии заболевания.

### Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Оценка выполнения (да/нет)
1.	Выполнен сбор анамнеза и жалоб при заболеваниях печени и желчевыводящих путей	Да/нет
2.	Выполнен общий (клинический) анализ крови развернутый	Да/нет
3.	Выполнен анализ крови биохимический общетерапевтический	Да/нет
4.	Выполнено исследование коагулограммы (ориентировочное исследование системы гемостаза)	Да/нет
5.	Выполнено исследование антител к потенциальным возбудителям гепатита методом ИФА (определение антител к цитомегаловирусу ( <i>Cytomegalovirus</i> ) в крови, антител к вирусу Коксаки ( <i>Coxsacki virus</i> ) в крови, антител к вирусу гепатита С ( <i>Hepatitis C virus</i> ) в крови, антител к вирусу простого герпеса ( <i>Herpes simplex virus</i> ) в крови, антител к токсоплазме ( <i>Toxoplasma gondii</i> ) в крови, антител к бледной трепонеме ( <i>Treponema pallidum</i> ) в крови)	Да/нет
6.	Выполнено ПЦР-исследование крови с целью выявления потенциальных возбудителей неонатального гепатита (определение ДНК вируса Эпштейна-Барр ( <i>Epstein - Barr virus</i> ) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, определение ДНК цитомегаловируса ( <i>Cytomegalovirus</i> ) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, количественное исследование, РНК вируса гепатита С ( <i>Hepatitis C virus</i> ) в крови методом ПЦР, количественное исследование, антигена вируса гепатита С ( <i>Hepatitis C virus</i> ) в крови, ДНК вируса гепатита В ( <i>Hepatitis B virus</i> ) в крови методом ПЦР, количественное исследование, антигена ( <i>HbsAg</i> ) вируса гепатита В ( <i>Hepatitis B virus</i> ) в крови, РНК вируса краснухи ( <i>Rubella virus</i> ) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови, качественное исследование, ДНК простого герпеса 1 и 2 типов ( <i>Herpes simplex virus types 1, 2</i> ) методом ПЦР в крови, количественное	Да/нет

	исследование, ДНК токсоплазмы ( <i>Toxoplasma gondii</i> ) методом ПЦР в периферической и пуповинной крови	
7.	Выполнен исследование уровня желчных кислот в крови	Да/нет
8.	Выполнен комплекс исследований для диагностики нарушений функции щитовидной железы	Да/нет
9.	Выполнено исследование кислотно-основного состояния и газов крови (исследование уровня водородных ионов (pH) в крови, уровня молочной кислоты в крови, уровня буферных веществ в крови)	Да/нет
10.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	Да/нет
11.	Выполнено ультразвуковое исследование почек	Да/нет
12.	Выполнена эхокардиография	Да/нет
13.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-детского хирурга первичный при подозрении на билиарную атрезию	Да/нет
14.	Выполнен прием (осмотр, консультация) врача-генетика первичный пациентам с неонатальным холестазом неясной этиологии	Да/нет
15.	Выполнено назначение питания специализированным продуктом детского диетического (лечебного) с повышенным содержанием среднецепочечных триглицеридов	Да/нет
16.	Выполнено назначение #урсодезоксихолевой кислоты** (код АТХ А05АА02)	Да/нет
17.	Выполнено назначение #ретинола** (витамин А) (код АТХ А11СА), колекальциферола** (код АТХ А11СС), витамина Е (код АТХ А11НА), #фитоменадиона (код АТХ В02ВА01)	Да/нет

## Список литературы

1. Suchy F.J. Neonatal Cholestasis // *Pediatr Rev.* 2004. Т. 25, № 11. С. 388–396.
2. Дегтярева А.В., Мухина Ю.Г., Володин Н.Н. Дифференциальная диагностика и лечение синдрома холестаза у новорожденных детей // *Вопросы практической педиатрии.* 2007. Т. 2, № 1. С. 55–63.
3. Lorenzo D'Antiga. *Pediatric Hepatology and Liver Transplantation* / под ред. D'Antiga L. Cham: Springer International Publishing, 2019. 829 с.
4. Feldman A.G., Sokol R.J. Neonatal cholestasis // *Neoreviews.* American Academy of Pediatrics, 2013. Т. 14, № 2. С. 21.
5. Ghoda M.K. *Clinical Casebook Neonatal and Pediatric Liver and Metabolic Diseases.* 2021. 278 с.
6. D'antiga L. *Pediatric hepatology and liver transplantation* // *Pediatric Hepatology and Liver Transplantation.* Springer International Publishing, 2019. 1–829 с.
7. Клинические рекомендации «Нарушения обмена галактозы (Галактоземия)» (возрастная категория взрослые, дети), 2024.
8. Клинические рекомендации «Наследственная тирозинемия I типа» (возрастная категория взрослые, дети), 2024.
9. Клинические рекомендации «Болезнь Ниманна-Пика тип C» (возрастная категория взрослые, дети), 2024
10. Клинические рекомендации «Кистозный фиброз (муковисцидоз)» (возрастная категория взрослые, дети), 2021
11. Клинические рекомендации «Врожденный гипотиреоз у детей », 2024.
12. Venigalla S., Gourley G.R. Neonatal cholestasis // *Seminars in Perinatology.* 2004. Т. 28, № 5. С. 348–355.
13. Abbey P., Kandasamy D., Naranje P. Neonatal Jaundice // *The Indian Journal of Pediatrics.* 2019. Т. 86, № 9. С. 830–841.
14. Fischler B., Papadogiannakis N., Nemeth A. Aetiological factors in neonatal cholestasis // *Acta Paediatr.* 2007. Т. 90, № 1.
15. Nio M. *Introduction to Biliary Atresia* // *Introduction to Biliary Atresia.* Springer Nature, 2021. 1–350 с.
16. Дегтярева А.В. и др. *Билиарная атрезия. Диагностика и лечение.* Москва: Прима Принт, 2019. Т. 76.
17. Клинические рекомендации «Врожденная цитомегаловирусная инфекция», ( 2023. 62 с.

18. Spinner NB, Leonard LD, Krantz ID. Alagille syndrome / под ред. Pagon RA A.M.A.H.W.S.A.A.B.L.B.T.L.N.M.H.S.R.S.K. Seattle: University of Washington, 1993.
19. Pan Q. и др. A homozygous R148W mutation in Semaphorin 7A causes progressive familial intrahepatic cholestasis // *EMBO Mol Med*. 2021. Т. 13, № 11.
20. Luan W. и др. Biallelic loss-of-function ZFYVE19 mutations are associated with congenital hepatic fibrosis, sclerosing cholangiopathy and high-GGT cholestasis // *J Med Genet. BMJ Publishing Group*, 2021. Т. 58, № 8. С. 514–525.
21. Amendola M. и др. Pediatric Genetic Cholestatic Liver Disease Overview. 2022. 1993–2024 с.
22. Zhang J. и др. Low- GGT intrahepatic cholestasis associated with biallelic USP53 variants: Clinical, histological and ultrastructural characterization // *Liver International*. 2020. Т. 40, № 5. С. 1142–1150.
23. Li Q., Sun Y., Van Ijzendoorn S.C.D. biology A Link between Intrahepatic Cholestasis and Genetic Variations in Intracellular Trafficking Regulators. 2021.
24. Amirneni S. и др. Molecular overview of progressive familial intrahepatic cholestasis // *World J Gastroenterol*. 2020. Т. 26, № 47. С. 7470–7484.
25. Goldberg A., Mack C.L. Inherited Cholestatic Diseases in the Era of Personalized Medicine // *Clinical Liver Disease. John Wiley and Sons Inc*, 2020. Т. 15, № 3. С. 105–109.
26. Baker A. и др. Systematic review of progressive familial intrahepatic cholestasis // *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2019. Т. 43, № 1. С. 20–36.
27. Davit-Spraul A. и др. Progressive familial intrahepatic cholestasis // *Orphanet J Rare Dis*. 2009. Т. 4, № 1. С. 25–36.
28. Bilal H. и др. Neonatal Cholestasis: The Changing Etiological Spectrum in Pakistani Children // *Cureus*. 2022.
29. Shneider B.L. и др. Initial assessment of the infant with neonatal cholestasis—Is this biliary atresia? // *PLoS One*. 2017. Т. 12, № 5. С. e0176275.
30. Kowalski A. и др. Choledochal Cyst Excision in Infants—A Retrospective Study // *Children. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*, 2023. Т. 10, № 2.
31. Turnpenny P.D., Ellard S. Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management // *European Journal of Human Genetics*. 2012. Т. 20, № 3.
32. Garcia M.A. и др. Alagille Syndrome: Cutaneous Manifestations in 38 Children // *Pediatr Dermatol*. 2005. Т. 22, № 1.

33. Kamath B.M., Spinner N.B., Rosenblum N.D. Renal involvement and the role of Notch signalling in Alagille syndrome // *Nat Rev Nephrol.* 2013. Т. 9, № 7. С. 409–418.
34. Semenova N. и др. Clinical Characterization of Alagille Syndrome in Patients with Cholestatic Liver Disease // *Int J Mol Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI)*, 2023. Т. 24, № 14.
35. Ipatova M.G. и др. A complex case of progressive familial intrahepatic cholestasis type 2 diagnostics // *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2017. Т. 96, № 6.
36. Fawaz R. и др. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017. Т. 64, № 1. С. 154–168.
37. Ranucci G. и др. Diagnostic approach to neonatal and infantile cholestasis: A position paper by the SIGENP liver disease working group // *Digestive and Liver Disease.* 2022. Т. 54, № 1. С. 40–53.
38. Мухина Ю.Г., Дегтярева А.В. Синдром холестаза у детей первых месяцев жизни. Часть 1 // *Доктор. Ру.* 2010. С. 22–27.
39. De Bruyne R. et al. Clinical practice: neonatal cholestasis // *European journal of pediatrics.* – 2011. – Т. 170. – С. 279-284..
40. Raquel B Pinto et al. Cholestatic Jaundice with Hypoglycemia as a Manifestation of Congenital Endocrine Disorders: A Case Series // *Arch Pediatr.* 2022. Т. 7, № 1.
41. Petrescu A.D. и др. Hypothalamus-Pituitary-Adrenal Dysfunction in Cholestatic Liver Disease // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018. Т. 9. С. 660.
42. Chan U. и др. Cholestasis caused by panhypopituitarism and acquired cytomegalovirus infection in a 2-month-old male infant // *Medicine.* 2017. Т. 96, № 17. С. e6757.
43. El Qadiry R. и др. Neonatal Cholestasis: A Rare and Unusual Presentation of Pituitary Stalk Interruption Syndrome // *Case Rep Endocrinol.* 2021. Т. 2021. С. 1–3.
44. А. В. Болмасова и др. Трудности диагностики врожденного гипопитуитаризма в неонатальном периоде // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2017. Т. 2, № 16. С. 81–90.
45. Souder J.P. и др. Congenital Cytomegalovirus and Hepatic Failure // *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2022. Т. 41, № 2. С. e49–e53.
46. Teng J. и др. High Rate of Cytomegalovirus Detection in Cholestatic Preterm Infants // *Front Pediatr.* 2021. Т. 9.

47. Zhao D. и др. Effects of cytomegalovirus infection on the differential diagnosis between biliary atresia and intrahepatic cholestasis in a Chinese large cohort study // *Ann Hepatol*. 2021. T. 23. С. 100286.
48. Boyer S.G., Boyer K.M. Update on TORCH infections in the newborn infant // *Newborn and Infant Nursing Reviews*. 2004. T. 4, № 1. С. 70–80.
49. Tian C., Ali S.A., Weitkamp J.-H. Congenital Infections, Part I: Cytomegalovirus, Toxoplasma, Rubella, and Herpes Simplex // *Neoreviews*. 2010. T. 11, № 8. С. e436–e446.
50. Shigetomi H. и др. Early Detection and Diagnosis of Neonatal Intrahepatic Cholestasis Caused by Citrin Deficiency Missed by Newborn Screening Using Tandem Mass Spectrometry // *Int J Neonatal Screen*. 2018. T. 4, № 1. С. 5.
51. Mushtaq I. и др. Screening of newborn infants for cholestatic hepatobiliary disease with tandem mass spectrometry Commentary: What is tandem mass spectrometry? // *BMJ*. 1999. T. 319, № 7208. С. 471–477.
52. Zhang H. и др. Expanded newborn screening for inherited metabolic disorders by tandem mass spectrometry in a northern Chinese population // *Front Genet*. 2022. T. 13.
53. Kido J. и др. Improved sensitivity and specificity for citrin deficiency using selected amino acids and acylcarnitines in the newborn screening // *J Inherit Metab Dis*. 2023.
54. Nittono H. и др. Navigating cholestasis: identifying inborn errors of bile acid metabolism for precision diagnosis // *Front Pediatr. Frontiers Media SA*, 2024. T. 12.
55. Xiao G. и др. 206,977 newborn screening results reveal the ethnic differences in the spectrum of inborn errors of metabolism in Huaihua, China // *Front Genet. Frontiers Media SA*, 2024. T. 15.
56. Wang D. и др. Disease spectrum, prevalence, genetic characteristics of inborn errors of metabolism in 21,840 hospitalized infants in Chongqing, China, 2017-2022 // *Front Genet. Frontiers Media SA*, 2024. T. 15.
57. Niemi A.-K. Neonatal Presentations of Metabolic Disorders Practice Gaps // *Neoreviews*. 2021. С. 649–662.
58. Quelhas P. и др. Protocols of Investigation of Neonatal Cholestasis—A Critical Appraisal // *Healthcare (Switzerland). MDPI*, 2022. T. 10, № 10.
59. Xie S. и др. Genetic alterations and molecular mechanisms underlying hereditary intrahepatic cholestasis // *Frontiers in Pharmacology. Frontiers Media SA*, 2023. T. 14.

60. Hahn J.W. и др. Diagnostic algorithm for neonatal intrahepatic cholestasis integrating single-gene testing and next-generation sequencing in East Asia // J Gastroenterol Hepatol. 2024. Т. 39, № 5. С. 964–974.
61. Verkade H.J. и др. EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases // J Hepatol. Elsevier BV, 2024.
62. Kirchberg I. и др. Distinct neonatal hyperammonemia and liver synthesis dysfunction: case report of a severe MEGDHEL syndrome // Front Pediatr. Frontiers Media SA, 2024. Т. 12.
63. Колчина А.Н. и др. Диагностика наследственных болезней обмена веществ у новорожденных с синдромом гипераммониемии в дебюте заболевания (пилотное исследование) // Современные технологии в медицине. Privolzhsky Research Medical University, 2021. Т. 13, № 1. С. 59–65.
64. Соколова Е.В. и др. Клиническое наблюдение ребенка с гипераммониемией, ассоциированной с приемом препарата вальпроевой кислоты // Неонатология: Новости. Мнения. Обучение. . Geotar Media Publishing Group, 2023. Т. 11, № 4. С. 36–43.
65. Дегтярева А.В. и др. Гипераммониемия в практике неонатолога. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. National Academy of Pediatric Science and Innovation, 2020. Т. 65, № 6. С. 98–107.
66. Savy N. и др. Acute pediatric hyperammonemia: current diagnosis and management strategies // Hepat Med. Dove Medical Press Ltd., 2018. Т. Volume 10. С. 105–115.
67. Napolitano M. и др. Practical approach to imaging diagnosis of biliary atresia, Part 1: prenatal ultrasound and magnetic resonance imaging, and postnatal ultrasound // Pediatr Radiol. 2021. Т. 51, № 2. С. 314–331.
68. Berauer J. и др. Identification of Polycystic Kidney Disease 1 Like 1 Gene Variants in Children With Biliary Atresia Splenic Malformation Syndrome // Hepatology. 2019. Т. 70, № 3. С. 899–910.
69. Gupta V. и др. Arthrogryposis, renal dysfunction and cholestasis (ARC) syndrome: a rare association with high GGT level and absent kidney // BMJ Case Rep. 2018. С. bcr-2017-223715.
70. Teker Düztaş D. и др. Two Cases With Neonatal Cholestasis and Renal Disorders Due to DCDC2 Mutation // Experimental and Clinical Transplantation. 2022. Т. 20, № Suppl 3. С. 115–117.
71. Пыков М.И. и др. Ультразвуковая диагностика изменений почек у детей с синдромом Алажилля. // Medical Council. Remedium, Ltd., 2017. № 9. С. 148–153.

72. Fattouh A.M. и др. The prevalence of congenital heart defects in infants with cholestatic disorders of infancy: a single-centre study // Arch Dis Child. 2016. Т. 101, № 9.
73. Волынец Г.В. и др. Дифференциальная диагностика и принципы терапии врожденных холестатических болезней у детей раннего возраста. 2018. 83 с.
74. Chitayat D., Kamath B., Saleh M. Alagille syndrome: clinical perspectives // Appl Clin Genet. 2016. Т. Volume 9.
75. Elisofon S.A. и др. Society of pediatric liver transplantation: Current registry status 2011-2018 // Pediatr Transplant. 2020. Т. 24, № 1.
76. Liu Y. и др. Liver Transplantation for Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis // Ann Transplant. 2018. Т. 23.
77. Jeyaraj R. и др. The Genetics of Inherited Cholestatic Disorders in Neonates and Infants: Evolving Challenges // Genes (Basel). 2021. Т. 12, № 11. С. 1837.
78. Sokol R.J. Fat-soluble vitamins and their importance in patients with cholestatic liver diseases // Gastroenterol Clin North Am. . 1994. Т. 23, № 4. С. 673–705.
79. Argao E.A., Heubi J.E. Fat-soluble vitamin deficiency in infants and children // Curr Opin Pediatr. 1993. Т. 5, № 5.
80. Shen Y.-M. и др. Oral Absorbable Fat-soluble Vitamin Formulation in Pediatric Patients With Cholestasis // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012. Т. 55, № 5.
81. Feranchak A.P. и др. Comparison of indices of vitamin A status in children with chronic liver disease // Hepatology. 2005. Т. 42, № 4.
82. Feranchak A.P., Sokol R.J. Medical and Nutritional Management of Cholestasis in Infants and Children // Liver Disease in Children. Cambridge University Press, 2007.
83. Rovner A.J. и др. Rethinking Growth Failure in Alagille Syndrome: The Role of Dietary Intake and Steatorrhea // J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002. Т. 35, № 4.
84. Huang L. и др. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid in children with cholestasis: A systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2023. Т. 18, № 1.
85. Moisseiev E., Cohen S., Dotan G. Alagille Syndrome Associated with Xerophthalmia // Case Rep Ophthalmol. 2013. Т. 4, № 3.
86. Bhatia V. и др. Management of neonatal cholestasis: Consensus statement of the pediatric gastroenterology chapter of Indian academy of pediatrics // Indian Pediatr. 2014. Т. 51, № 3. С. 203–210.
87. Hossain Z. и др. Effects of total enteral nutrition on early growth, immunity, and neuronal development of preterm infants // Nutrients. MDPI, 2021. Т. 13, № 8.

88. Tessitore M. и др. Malnutrition in pediatric chronic cholestatic disease: An up-to-date overview // *Nutrients*. MDPI, 2021. Т. 13, № 8.
89. Degrassi I. и др. Fat-Soluble Vitamins Deficiency in Pediatric Cholestasis: A Scoping Review // *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI), 2023. Т. 15, № 11.
90. Shneider B.L. и др. Efficacy of fat-soluble vitamin supplementation in infants with biliary atresia // *Pediatrics*. 2012. Т. 130, № 3.
91. Heinz N., Vittorio J. Treatment of Cholestasis in Infants and Young Children // *Current Gastroenterology Reports*. Springer, 2023. Т. 25, № 11. С. 344–354.
92. Dani C. и др. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis // *Italian Journal of Pediatrics*. BioMed Central Ltd., 2015. Т. 41, № 1.
93. Catzola A., Vajro P. Management options for cholestatic liver disease in children // *Expert Review of Gastroenterology and Hepatology*. Taylor and Francis Ltd, 2017. Т. 11, № 11. С. 1019–1030.
94. Chen R. и др. Clinical and genetic characterization of pediatric patients with progressive familial intrahepatic cholestasis type 3 (PFIC3): identification of 14 novel ABCB4 variants and review of the literatures // *Orphanet J Rare Dis*. 2022. Т. 17, № 1.
95. Ткаченко А.К. и др. Желтухи Неонатального Периода. Минск, 2017. Т. 68.
96. Rabbani T, Guthery SL, Himes R, Shneider BL, Harpavat S. Newborn Screening for Biliary Atresia: a Review of Current Methods // *Curr Gastroenterol Rep*. 2021;23(12):28.
97. Rabbani T, Shah J. Newborn screening for biliary atresia using direct bilirubin: An implementation science study // *J Med Screen*. 2025;32(2):61-66.
98. Н. Л. Аряев, Н. В. Котова Неонатальные гепатиты Журнал ЗТД Журнал ЗТД №2 (38) 2013
99. Синдром желтухи у детей, критерии потенциальной опасности: учеб. пособие / Л. А. Мусатова, Л. И. Краснова, Н. С. Карташева [и др.]. – Пенза : Изд-во ПГУ, 2022. – 88 с.

## **Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

1. **Албегова Марина Бечербиевна** – к.м.н., заведующая консультативно-педиатрическим отделением Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России.
2. **Багаева Мадлена Энверовна** — старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», доцент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И.Пирогова МЗ России
3. **Балашова Екатерина Николаевна** – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ОРИТ имени проф. А.Г. Антонова института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, доцент кафедры неонатологии, член Совета Российского общества неонатологов.
4. **Володин Николай Николаевич** - акад. РАН, профессор, д.м.н.; президент Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, президент Ассоциации специалистов в области перинатальной медицины, оказания помощи беременной женщине и плоду, новорожденному и ребенку в возрасте до 3-х лет (АСПМ+).
5. **Готье Марина Сергеевна** - врач-педиатр Консультативно-педиатрического отделения Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России.
6. **Дегтярев Дмитрий Николаевич** - доктор медицинских наук, профессор заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой неонатологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), член Совета Российского общества неонатологов
7. **Дегтярева Анна Владимировна** - доктор медицинских наук, профессор заведующий отделом педиатрии института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им.

И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), член Совета Российского общества неонатологов

8. **Докшуккина Алина Алексеевна** - врач-генетик Консультативно-педиатрического отделения Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России.
9. **Жданова Светлана Игоревна** - к.м.н., ассистент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России, врач-неонатолог отделения новорожденных детей ГАУЗ "Республиканская клиническая больница" Минздрава Республики Татарстан (г. Казань); специалист отдела нутритивных технологий Института неонатологии и педиатрии ФГБУ "НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова" Минздрава России.
10. **Захарова Екатерина Юрьевна** — д.м.н., заведующий лабораторией наследственных болезней обмена веществ и лабораторией селективного скрининга ФГБНУ «МГНЦ им. акад. Н.П. Бочкова».
11. **Зубков Виктор Васильевич** - доктор медицинских наук, директор института неонатологии и педиатрии, заведующий кафедрой неонатологии ФГБУ «НМИЦ АГП имени В.И. Кулакова» Минздрава России, профессор кафедры неонатологии Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), член Совета Российского общества неонатологов
12. **Пучкова Анна Александровна** - к.м.н., заведующая по клинической работе научно-консультативного педиатрического отделения Института неонатологии и педиатрии ФГБУ «НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России.
13. **Строкова Татьяна Викторовна** — д.м.н., профессор РАН, заведующий отделением Педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии Клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.
14. **Таран Наталия Николаевна** — старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ

питания и биотехнологии», ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФГАОУ ВО РНИМУ им Н.И.Пирогова МЗ России.

15. **Туманова Елена Леонидовна** - д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный внештатный специалист по патологической анатомии (детская сеть) г. Москва, заведующий кафедрой патологической анатомии и клинической патологической анатомии педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ "Детская городская клиническая больница имени Н.Ф. Филатова" ДЗМ
16. **Филиппова Елена Александровна** - к.м.н., руководитель отдела ультразвуковой диагностики в неонатологии и педиатрии ФГБУ "НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова" Минздрава России, доцент кафедры лучевой диагностики детского возраста ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Конфликт интересов отсутствует

## **Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных.

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являлись публикации, вошедшие в Кокрановскую библиотеку, базы данных PubMed, EMBASE и MEDLINE, Scopus, Web of Science, e-library, clinicaltrial.gov, электронные библиотеки, клинические рекомендации, размещенные на ресурсах The National Institute for Health and Care Excellence, The European Association of Perinatal Medicine, The European Society for Pediatric Research, The European Foundation for the Care of Newborn Infants, The European Society for Neonatology. Глубина поиска составляла 43 года.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с рейтинговой схемой.

Шкалы оценки уровней достоверности доказательств (УДД) (Таблица 1,2) для методов диагностики, профилактики, лечения и реабилитации (диагностических, профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств) с расшифровкой и шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) (Таблица 3) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств).

Методы, использованные для анализа доказательств:

- обзоры опубликованных метаанализов;
- систематические обзоры с таблицами доказательств.

Описание методов, использованных для анализа доказательств.

При отборе публикаций, как потенциальных источников доказательств, использованная в каждом исследовании методология изучалась для того, чтобы убедиться в её валидности. Методологическое изучение базировалось на вопросах, которые сфокусированы на тех особенностях дизайна исследований, которые оказывают существенное влияние на валидность результатов и выводов.

Для минимизации потенциальных ошибок субъективного характера каждое исследование оценивалось независимо, по меньшей мере, двумя членами рабочей группы. Какие-либо различия в оценках обсуждались всей группой в полном составе. При невозможности достижения консенсуса привлекался независимый эксперт.

Экономический анализ:

Анализ стоимости не проводился, и публикации по фармакоэкономике не анализировались

Метод валидации рекомендаций:

- внешняя экспертная оценка;
- внутренняя экспертная оценка.

Описание метода валидации рекомендаций:

Настоящие рекомендации в предварительной версии были рецензированы независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, то, насколько интерпретация доказательств, лежащих в основе рекомендаций, доступна для понимания.

Получены комментарии со стороны врачей первичного звена и участковых педиатров в отношении доходчивости изложения рекомендаций и их оценки важности рекомендаций, как рабочего инструмента повседневной практики.

Предварительная версия была также направлена рецензенту, не имеющему медицинского образования, для получения комментариев, с точки зрения перспектив пациентов.

Комментарии, полученные от экспертов, тщательно систематизировались, и обсуждались председателем и членами рабочей группы. Каждый пункт обсуждался, и вносимые в результате этого изменения в рекомендации регистрировались. Если же изменения не вносились, то регистрировались причины отказа от внесения изменений.

Консультация и экспертная оценка:

Последние изменения в настоящих рекомендациях представлены для дискуссии в предварительной версии. Обновленная версия для широкого обсуждения была размещена на сайте Российского общества неонатологов (РОН) [www.neonatology.pro](http://www.neonatology.pro), [www.raspm.ru](http://www.raspm.ru), <https://portalcr.minzdrav.gov.ru/> для того, чтобы все заинтересованные лица имели возможность принять участие в обсуждении и совершенствовании рекомендаций.

Проект рекомендаций рецензирован независимыми экспертами, которых попросили прокомментировать, прежде всего, доходчивость и точность интерпретации доказательной базы, лежащей в основе рекомендаций.

Для окончательной редакции и контроля качества рекомендации были повторно проанализированы членами рабочей группы, которые пришли к заключению, что все замечания и комментарии экспертов приняты во внимание, риск систематических ошибок при разработке рекомендаций сведен к минимуму.

**Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. врачи-неонатологи
2. врачи-анестезиологи-реаниматологи
3. врачи-педиатры

**Таблица 1.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

**Таблица 2.** Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением мета-анализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением мета-анализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т.ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**Таблица 3.** Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения, медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
-----	-------------

А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

### **Порядок обновления клинических рекомендаций.**

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённым КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

**Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата**

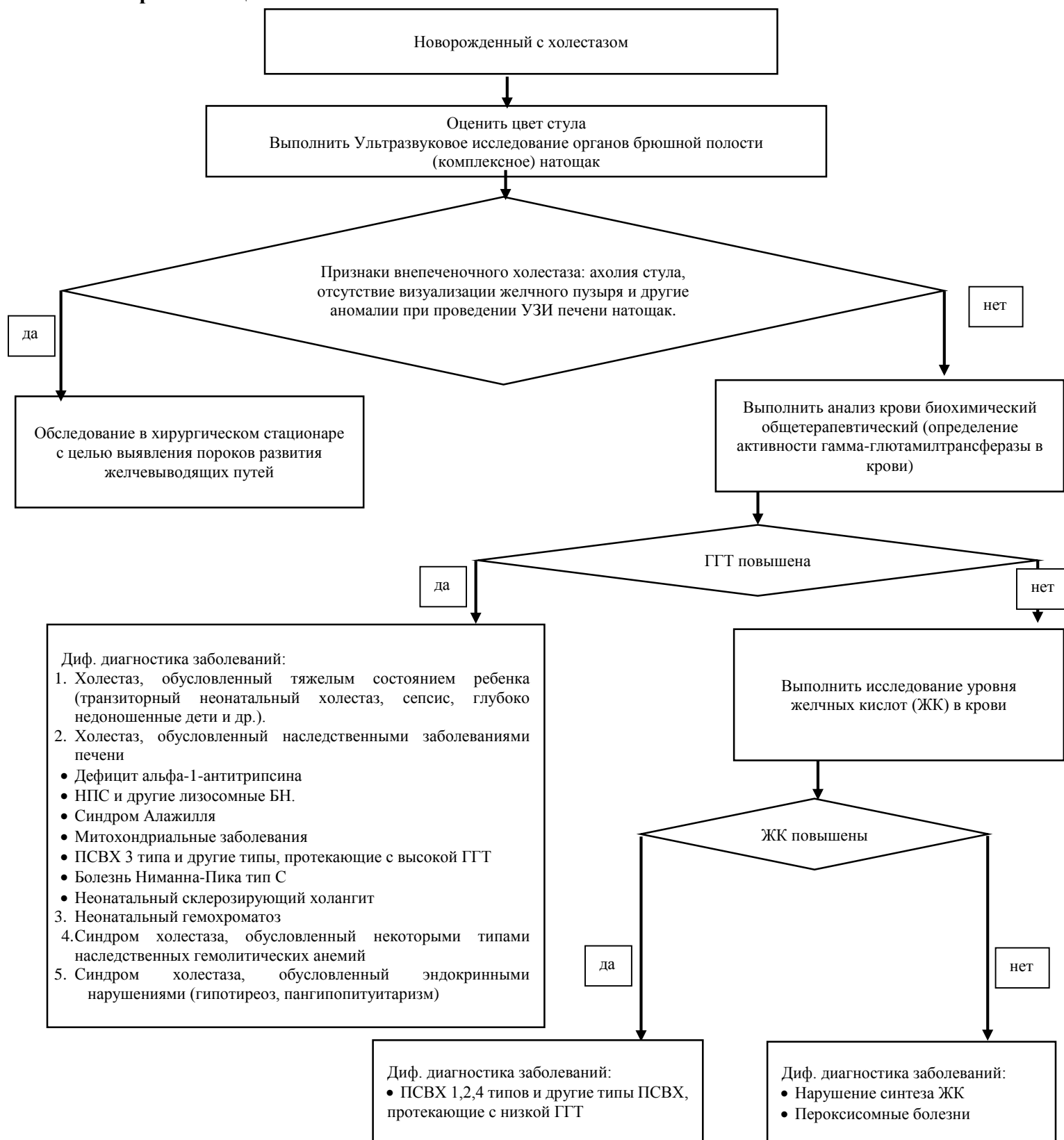
**Приложение А3.1 Связанные документы**

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

1. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
2. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 № 203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
3. Приказ Минздрава России от 21.04. 2022 № 274н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями».
4. Международная классификация болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье, 10-го пересмотра (МКБ-10) (Всемирная организация здравоохранения) версия 2019.
5. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».
6. Распоряжение Правительства РФ от 12.10.2019 № 2406-р «Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, а также перечней лекарственных препаратов для медицинского применения и минимального ассортимента лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи»
7. Государственный реестр лекарственных средств: <https://grls.rosminzdrav.ru>
8. Распоряжение Правительства РФ от 11.12.2023 № 3551-р «Об утверждении перечня специализированных продуктов лечебного питания для детей-инвалидов»
9. Приказ Минздрава России от 17.04.2025 № 222н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «неонатология» (Зарегистрировано в Минюсте России 02.06.2025 N 82516)

## Приложение Б. Алгоритмы действий врача

**Схема 1 Алгоритм дифференциальной диагностики заболеваний печени, проявляющихся неонатальным холестазом.**



## **Приложение В. Информация для пациента**

### **Что такое холестаз новорожденных?**

Неонатальный холестаз — это состояние у младенцев, при котором нарушается отток желчи из печени. Желчь — это темно-зеленая или желтовато-коричневая жидкость, вырабатываемая клетками печени. Желчь поступает из печени в желчные протоки, желчный пузырь, и затем в кишечник, помогая пищеварению. Холестаз возникает либо при заболевании печени, либо при наличии препятствия для оттока желчи из печени в кишечник. Когда холестаз выявляется при рождении или вскоре после рождения, его называют неонатальным.

### **Что вызывает холестаз?**

Холестаз может быть вызван многими состояниями, включая инфекции, анатомические, генетические, метаболические и иммунные нарушения. Холестаз также может быть вызван лекарственными средствами и токсинами. Однако в некоторых случаях причина холестаза остается неизвестной. Одной из наиболее распространенных причин холестаза является билиарная атрезия, при которой желчные протоки неправильно формируются или повреждаются. Другие состояния, которые могут вызвать неонатальный холестаз, включают инфекции (например, цитомегаловирус) или наследственные заболевания (например, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, синдром Алажилля, муковисцидоз, дефицит альфа-1-антитрипсина и другие). Врач вашего ребенка проведет обследование, чтобы определить причину неонатального холестаза.

### **Каковы некоторые последствия холестаза у новорожденных?**

Печень важна для удаления токсичных веществ из организма, а также производит белки, такие как альбумин и факторы свертывания, которые необходимы для жизни. Желчь также важна для питания, помогая усваивать жиры и жирорастворимые витамины. У детей с холестазом могут возникнуть трудности с перевариванием пищи, что приводит к задержке прибавки в весе и росте. В тяжелых случаях холестаз может привести к циррозу печени и потребовать пересадки печени.

### **Каковы симптомы холестаза у новорожденных?**

Желтое прокрашивание кожи и склер глаз, называемое желтухой, часто является одним из первых признаков холестаза. Хотя большинство желтух новорожденных не вызваны заболеваниями печени, о них следует помнить, особенно если у ребенка с желтухой моча имеет насыщенный цвет, а стул светлый или белый. Более поздние симптомы холестаза включают усталость, плохое питание, трудности с набором веса и кожный зуд. При прогрессирующем заболевании печени у ребенка могут появиться

признаки асцита (накопление жидкости в животе), а также могут возникнуть кровотечения из мест забора крови, желудочно-кишечного тракта и других органов из-за сниженной свертываемости крови.

### **На что следует обратить внимание при рождении новорожденного?**

Желтуха в сочетании с темной мочой или светлым/бледным стулом. Желтуха с другими нарушениями в организме, в том числе в сердце, селезенке, коже, глазах и скелете.

### **Как врачи оценивают холестаза у новорожденных?**

Если у вашего новорожденного ребенка есть указанные симптомы, его осмотрят неонатолог и хирург. Врач может назначить дополнительные обследования: выполнить анализы крови и мочи, УЗИ печени, желчного пузыря и других органов. У некоторых пациентов для диагностики требуется биопсия печени. Биопсия печени заключается в заборе небольшого кусочка печени с помощью маленькой иглы, пока ваш ребенок находится под наркозом.

### **Каково лечение холестаза у новорожденных?**

Вашему ребенку могут быть назначены специальные смеси, что необходимо для улучшения пищеварения и прибавки в весе, которые можно комбинировать с грудным молоком. Лишь в редких случаях противопоказано грудное вскармливание. Кроме того, у детей с синдромом холестаза возникает дефицит жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К) вследствие нарушенного всасывания жиров, в связи с чем пациенты получают дотацию жирорастворимых витаминов. Также будут назначены препараты, улучшающие отток желчи. У некоторых младенцев болезнь прогрессирует и вызывает цирроз, что может потребовать пересадки печени.

### **Каков прогноз при холестазе новорожденных?**

Исход неонатального холестаза различается в зависимости от основной причины. У некоторых пациентов состояние улучшается со временем, в то время как у других состояние может ухудшиться. При некоторых заболеваниях существуют лекарственные препараты или проводится хирургическое вмешательство, приводящие к выздоровлению или клинико-лабораторной ремиссии, когда на фоне приема лекарства нормализуются или уменьшаются проявления болезни. После того, как ваш врач завершит необходимые исследования, план лечения и прогноз будут обсуждены более подробно.

**Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные  
инструменты состояния пациента, приведенные в клинических  
рекомендациях**

Не применяются.